

Aus der Kinderklinik der Stadt Braunschweig

Chefarzt: Prof. Dr. J. Oehme

LANGZEITTHERAPIE BEI CHRONISCHER PYELONEPHRITIS

Eine prospektive Studie über mehr als 2 Jahre an 101 Kindern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin in dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jürgen Franckenstein
aus Uelzen

Marburg 1975

Aus der Kinderklinik der Stadt Braunschweig
Chefarzt: Prof. Dr. J. Oehme

Langzeittherapie bei chronischer Pyelonephritis.
Eine prospektive Studie über mehr als 2 Jahre an 101 Kindern.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin in dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg



vorgelegt

von

Jürgen Franckenstein

aus Uelzen

Marburg 1975



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 30. Mai 1975

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Heinrich Oepen

Referent: Prof. Dr. med. Johannes Oehme

Correferent: Prof. Dr. med. Joachim Dittrich

G l i e d e r u n g

	<u>Seite</u>
A. EINLEITUNG	1
B. KRANKENGUT und METHODDIK	2
I. Auswahl des Krankengutes	2
II. Diagnostik	2
III. Therapie	4
C. ERGEBNISSE	5
I. Voruntersuchungen	5
Betreuungsdauer	
Erkrankungsalter	
Angeborene Fehlbildungen	
Enuresis	
Prädisponierende Erkrankungen	
II. Rezidive	8
Zahl der Rezidive pro Patient und Jahr	
Jahreszeitliches Auftreten der Rezidive	
Keimspezies	
Niturtest	
Nicht durch chronische Pyelonephritis bedingte Leukozyturien	
Äußere Begleitumstände	
III. Analyse des zeitlichen Auftretens der Rezidive der intern-chronischen Pyelonephritis	12
Rezidivfreies Intervall	
Therapiedauer	
Therapiefreie Zeit	
IV. Vesicoureteraler Reflux	16
Häufigkeit und Seitenbetonung	
Konservativ behandelter Reflux	
Chirurgisch behandelter Reflux	
D. DISKUSSION	23
I. Voruntersuchungen	23
Erkrankungsalter	
Angeborene Fehlbildungen	
Prädisponierende Faktoren	

II. Rezidive	26
Zahl der Rezidive pro Patient und Jahr	
Nicht durch chronische Pyelonephritis bedingte Leukozyturien	
III. Analyse des zeitlichen Auftretens der Rezidive der intern-chronischen Pyelonephritis	27
Rezidivfreies Intervall	
Therapiedauer	
Therapiefreie Zeit	
IV. Vesicoureteraler Reflux	28
Häufigkeit und Seitenbetonung	
Konservativ behandelter Reflux	
Chirurgisch behandelter Reflux	
V. Problematik der Therapie und Prognose der chronischen Pyelonephritis	31
E. ZUSAMMENFASSUNG	34
F. LITERATURVERZEICHNIS	37
G. ANHANG	45

A E I N L E I T U N G

Die Pyelonephritis (PN)* ist eine der häufigsten Erkrankungen des Kindesalters. (23, 24, 26, 30, 34, 41, 61). In der Literatur werden heute die Begriffe Harnwegsinfektion (HWI) und PN häufig gleichgesetzt.

Die Bedeutung dieser Erkrankung für die Pädiatrie unterstreichen Untersuchungen, nach denen die meisten erwachsenen Patienten mit einer chronischen Pyelonephritis (CPN) zum ersten Mal im Säuglings- oder Kindesalter erkrankten. (2, 33, 56, 62).

Schon 1908 beschrieb Göppert (8) in einer umfassenden Arbeit "Über die eitrigen Erkrankungen der Harnwege im Kindesalter" das klinische Bild der HWI und wies auf die Häufigkeit dieser Infektion in den ersten Lebensjahren hin; er erkannte schon den schweren Verlauf dieser Erkrankung und ihre oft ungünstige Prognose.

Es war besonders Kleinschmidt (21), der bei seinen Bemühungen um Diagnose und Therapie der HWI den Begriff "Pyurie" in die deutschsprachige Literatur einführte. Dieser Begriff wurde jedoch von vielen Pädiatern mißverstanden und führte zu einer Bagatellisierung der Erkrankung.

Erst neuere Untersuchungen weisen auf die große Bedeutung der HWI in der Pädiatrie hin und bestätigen die lange Zeit in Vergessenheit geratenen Untersuchungsergebnisse von Göppert (8).

Die von Stansfeld und Webb 1954 (54) empfohlene Dauertherapie für die CPN fand seit den Untersuchungen von Haschek (11, 12, 13) - die allerdings nicht an Kindern durchgeführt wurden - auch in Europa Verbreitung. Diese Empfehlung scheint sich auch grundsätzlich zu bewähren, nur ist die Frage keineswegs beantwortet, in welcher Form diese Langzeittherapie ablaufen soll.

* Zusammenstellung der Abkürzungen siehe Anhang S. 45

Ziel der Arbeit ist es, an Hand der sorgfältig geführten Unterlagen Erfolg oder Mißerfolg der an der Braunschweiger Kinderklinik durchgeführten Langzeittherapie aufzuzeigen. Zur Beurteilung dienten Analysen des zeitlichen Auftretens von Rezidiven* der chronisch-internen Pyelonephritiden (36).

B K R A N K E N G U T U N D M E T H O D I K

I. Auswahl des Krankengutes

Wir berichten über 101 Kinder - 10 Jungen und 91 Mädchen - im Alter von 2 - 17 Jahren mit chronischer Pyelonephritis (CPN); nach Diaz (5) handelt es sich dabei um Pyelonephritiden, die mehr als einmal rezidivieren oder länger als drei Monate dauern.

Alle Kinder wurden zwei Jahre und länger in der Nierensprechstunde der Kinderklinik Braunschweig in Zusammenarbeit mit den Hausärzten betreut.

Die Ambulanz besteht seit 1966. Bis zum 31.8.72, dem Abschluß dieser Untersuchungen, wurden 627 Patienten betreut. Aus diesem Krankengut stammen die 101 Kinder.

II. Diagnostik

Jedes Kind wurde vor Beginn der ambulanten Kontrollen stationär aufgenommen; 56 Kinder waren zweimal oder häufiger in stationärer Behandlung.

Die Ergebnisse der unten angegebenen Untersuchungen wurden den Dokumentationsmappen der Patienten entnommen, die wäh-

* Im folgenden wird jeder neue PN-Schub als Rezidiv bezeichnet, ohne - wie es in neueren Untersuchungen auf Grund von serologischen Klassifizierungen der einzelnen Bakterienstämme geschieht - zwischen Neu- und Reinfektion zu unterscheiden.

rend der gesamten ambulanten Betreuung fortlaufend geführt wurden.

Urinbefunde:

Quantitative Harndiagnostik: Zählkammer (s. Tab. 1)
(Keimzählung nach Gußplatten-
methode).

Urinkulturen mit Erregerdiagnostik und Resistenzbestimmung^{*)}

Blutbefunde:

Kleines Blutbild

Blutsenkung

Kreatin im Serum

Harnstoff - N

Plasma-Phenolrot-Test

Endogene Kreatinin-
Clearance

PAH-Clearance

Röntgenbefunde:

Leeraufnahme

I.v.-Pyelogramm

Infusionsurogramm

Vesicogramm

Mictionscystourethrogramm

Retrograde Pyelographie

Außerdem: Isotopennephrographie und Nierenszintigraphie.^{**)}

Mit Ausnahme der retrograden Pyelographie werden alle Untersuchungen ambulant durchgeführt.

Tabelle 1: Normalwerte, Grenzwerte und pathologische Werte von Leukozyten und Keimen im Urin

	Leukozyten /mm ³	Keime /ml
Normalwerte	0 - 10	0 - 10.000
Grenzwerte	10 - 20	10.000- 75.000
Patholog.Werte	20	100.000

* Durchgeführt im Bakteriologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Braunschweig (Dr. med. Kreth).

** Durchgeführt bei Dr. Munsig - Facharzt für Röntgenologie - Braunschweig und an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Urinkontrollen erfolgen:

- unter stationärer Therapie alle 10 Tage (Zählkammer und Keimzahl) sowie
- nach 3-wöchiger oraler Basistherapie bzw. nach 10-tägiger Spritzenbehandlung,
- 6 Wochen nach beendigter Basistherapie und
- 3, 6, 9 und 12 Monate nach Beginn der Basistherapie.

Im besten Fall werden die Kinder nach mindestens 2-jähriger regelmäßiger Kontrolle (dabei im letzten Jahr medikamentfrei (s.S.4/5) aus der regelmäßigen Betreuung der Nierenambulanz entlassen. Es werden dann den Hausärzten gelegentliche Urinkontrollen, besonders bei Fieber, auch wenn dieses nicht auf eine Harnwegsinfektion (HWI) bezogen werden muß, empfohlen.

Die Diagnose eines PN-Rezidives stützt sich neben klinischen Befunden hauptsächlich auf Leukozytenzahl, Keimart und Keimzahl. (siehe Tabelle 1). Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Rezidiven hatten die Patienten bei den Kontrollen mindestens einmal einen sanierten Urin.

Es wurden bei den 101 Kindern im Laufe der Betreuung 1239 Mittelstrahlurine, 224 Katheterurine und 14 Blasenpunktionsurine^{*)} untersucht. Jedes Kind wurde mindestens einmal geröntgt (I.v. Pyelogramm und Vesicogramm); insgesamt wurden 273 Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Die Patienten waren insgesamt 1529 mal in ambulanter bzw. stationärer Behandlung. Es wurden 30.000 Daten für diese Arbeit verwertet.

III. Therapie

Bei ambulanter Betreuung erfolgt die Basisbehandlung der

* Seit 1971 wird bei pathologischen Befunden aus Mittelstrahlurin die Blasenpunktion auch ambulant durchgeführt.

akuten Phase der CPN 3 Wochen lang oral mit einem Antibiotikum oder Chemotherapeutikum (jetzt zumeist Ampicillin, früher Chloramphenicol) dazu Nitrofurantoin (5 mg/kg) als "Hohlraummittel".

Bei stationärer Betreuung wird als Basisbehandlung 10 Tage parenteral Gentamycin oder Colistin gegeben (falls nach Resistenzbestimmung nötig!).

Danach erfolgt die kontinuierliche Langzeitbehandlung der CPN entsprechend der Resistenzprüfung in einer cyclischen Form (35) mit einem Antibiotikum, einem Chemotherapeutikum und einem Hohlraummittel, die in wöchentlichem Wechsel gegeben werden, z.B. Ampicillin, Bactrim (Trimethoprim + Sulfomethoxazol) und Nitrofurantoin (3 mg/kg). Nach einem halbjährigen, komplikationslosen Verlauf (sanierter Urin) erhalten die Kinder für ein weiteres Vierteljahr nur noch zwei Medikamente: zumeist Bactrim und Furadantin. In den letzten 3 Monaten der mindestens einjährigen Therapie wird Nitrofurantoin allein verordnet. Bei ungünstigem Verlauf (Rezidivneigung) wird die medikamentöse Therapie auch über ein Jahr hinaus ausgedehnt.

Die regelmäßige Kontrolle der CPN erstreckt sich mindestens über 2 Jahre. Tritt trotz Langzeittherapie wieder ein Rezidiv auf, wird der oben beschriebene Behandlungszyklus wieder aufgenommen.

C E R G E B N I S S E

I. Voruntersuchungen

Betreuungsdauer

Am 31.8.72, dem Abschluß dieser Untersuchungen, befanden sich von 101 Kindern nur noch 76 in unserer Betreuung.

13 Kinder waren verzogen oder nicht mehr erschienen und
12 Kinder waren bereits aus der Nierenambulanz in die
hausärztliche Betreuung entlassen (s.Tab. 2).

Tabelle 2: Betreuungsdauer von 101 Kindern in der
Nierensprechstunde

Betreuungs- dauer in Jahren	Noch in Be- treuung der Nierenambulanz	Verzogen, nicht mehr erschieden	In Hausarzt- betreuung entlassen	Summe
2 - 3	32	4	7	43
3 - 4	23	6	3	32
4 - 5	8	2	1	11
5 - 6	13	1	1	15
Summe:	76	13	12	101

Erkrankungsalter

Mehr als die Hälfte der Jungen (6 von 10) erkrankte erst-
malig im Säuglingsalter;
die meisten Mädchen erkrankten dagegen im Kleinkindesalter
(42 von 91) und Schulkindesalter (34 von 91) (s.Tab. 3).

Tabelle 3: Erkrankungsalter der 10 Jungen und 91 Mädchen

Altersgruppe	Jungen	Mädchen
Säuglinge	6	15
Kleinkinder (1 - 6)	3	42
Schulkinder (6 - 10)	1	34
Summe:	10	91

Angeborene Fehlbildungen (AF)

27 % der Patienten (6 Jungen und 21 Mädchen) hatten eine AF.

Die Jungen (6 von 10) hatten häufiger eine AF als die Mädchen (21 von 91) (s.Tab. 4).

Tabelle 4: Art der angeborenen Fehlbildungen (AF)

Jungen n=10

Mädchen n=91

1x Gedoppeltes Nierenbecken u. Ureter fissus bds.	2x Gedoppeltes Nierenbecken bds. Ureter duplex re. Ureter fissus li.
2x Gedoppeltes Nierenbecken u. Ureter fissus einseitig	1x Gedoppeltes Nierenbecken u. Ureter duplex bds.
1x Ureterostiumstenose li.	6x Gedoppeltes Nierenbecken u. Ureter duplex einseitig
1x Hufeisenniere	2x Gedoppeltes Nierenbecken u. Ureter fissus einseitig
1x Nierenaplasie re. u. Beckenniere li.	1x Megaureter bds.
	2x Megaureter li.
	3x Ureterabgangsstenose ein- seitig
	2x Hufeisenniere
	1x Cystenniere bds.
	1x Ureterostiumpolyp u. Blasendivertikel re.
6	21 Summe.

Enuresis

43 % der Kinder näßten ein, 25 % nur nachts, 18 % auch am Tage. Der Anteil der Enuretiker lag bei den Mädchen insgesamt etwas höher als bei den Jungen (s.Tab. 5).

Tabelle 5: Enuresis nocturna et diurna

	Jungen n=10	Mädchen n=91
Nachts	1	24
Tagsüber u. nachts	2	16
Summe:	3	40

Prädisponierende Erkrankungen

11 von den 101 Kindern hatte im Verlaufe ihrer Erkrankung häufiger banale Infekte der oberen Luftwege *)

11 weitere Kinder hatten folgende Erkrankungen:

Obstipationen:	5 Patienten
Steine der Nieren u. ableitenden Harnwege:	4 Patienten
Nephrocalcinose:	1 Patient
Hypertrophische Pylorusstenose:	1 Patient

Es befand sich kein Diabetiker unter unseren Patienten.

II. Rezidive

Die 101 Kinder hatten während der Beobachtungszeit insgesamt 202 Rezidive: 12 Rezidive entfielen auf 6 Jungen und 190 auf 76 Mädchen. 4 von 10 Jungen (40%) und nur 15 von 91 Mädchen (17%) hatten keine Rezidive (R) (s.Tab. 6).

Tabelle 6: Rezidivhäufigkeit bei Jungen und Mädchen

	<u>Zahl der Rezidive (n=202)</u>							
	Kein R	1 R	2 R	3 R	4 R	5 R	6 R	7 R
Jungen n=10	4	2	2	2				
Mädchen n=91	15	20	24	17	9	3	1	2
Summe:	19	22	26	19	9	3	1	2

* Bei diesen Patienten war in den Dokumentationsmappen mehr als 3 x ausdrücklich auf rezidivierende Infekte hingewiesen worden.

In der Nierenambulanz wurden von 183 Rezidiven

125 im Mittelstrahlurin

52 im Katheterurin und

6 im Blasenpunktionsurin festgestellt.

Die restlichen 19 Rezidive wurden von den Hausärzten diagnostiziert. Art der Uringewinnung unbekannt.

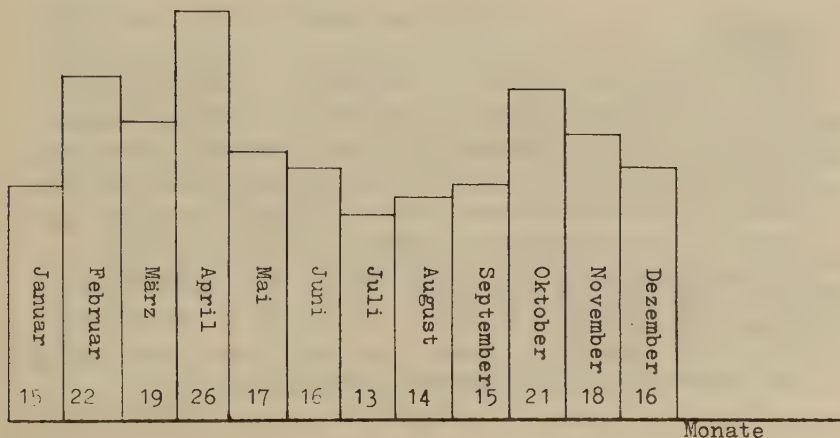
Zahl der Rezidive pro Patient und Jahr

Die 10 Jungen hatten (bei einer durchschnittlichen Betreuungsdauer von 3,43 Jahren) 0,35 Rezidive pro Kopf und Jahr und die 91 Mädchen (bei einer durchschnittlichen Betreuungsdauer von 3,48 Jahren) 0,6 Rezidive pro Kopf und Jahr. Das Ergebnis zeigt, daß bei einer vergleichbaren Beobachtungszeit die Mädchen 1,7 mal so häufig Rezidive hatten wie die Jungen.

Jahreszeitliches Auftreten

Die 202 Rezidive (R) traten besonders häufig in den Monaten Februar (22 R), März (19 R), April (26 R) und Oktober (21 R), November (18 R) auf. (s. Abb. 1).

Abb. 1: Jahreszeitliches Auftreten der Rezidive (n=202)



Keimspezies

Bei 33 von den 183 in der Nierenambulanz festgestellten Rezidiven war nur die Leukozytenzahl pathologisch erhöht, die Keimzahl lag im Normalbereich (s.Tab. 1). Unter den restlichen 150 Rezidiven fanden sich 146 Monoinfektionen und nur 4 Mischinfektionen (2,7 %), hervorgerufen durch jeweils zwei Keimspezies.

E. coli und coliforme Keime (76,7 %) führen besonders häufig zu Rezidiven, gefolgt von Proteus (11 %) und Enterokokken (6,2 %), (s.Tab. 7).

Tabelle 7: Keimspezies bei 146 Rezidiven, hervorgerufen durch Monoinfektionen mit Keimzahlen im Grenz- und im pathologischen Bereich.

Keimart	Jungen	Mädchen	Summe	%
E. coli und coliforme Keime	1	111	112	76,7
Proteus	4	12	16	11,0
Enterokokken	-	9	9	6,2
Pseudomonas (Pyocyaneus)	2	3	5	3,4
Klatsiella	-	3	3	2,0
Providencia	-	1	1	0,7
Summe:	7	139	146	100,0

Niturttest

Bei 90 von den 183 in der Nierenambulanz festgestellten Rezidiven wurde der Niturttest^{*)} durchgeführt (s.Tab. 8).

Von diesen 90 Rezidiven hatten 50 pathologische Keimzahlen mit begleitender Leukozyturie, die restlichen 40 Rezidive hatten keine pathologischen Keimzahlen (die Keimzahlen lagen im Grenz- oder Normalbereich), sondern zeichneten sich lediglich durch eine pathologische Leukozytenzahl aus (vergl. Tab. 1).

^{*} Seit 1968 wird der Niturttest bei allen Urinuntersuchungen mit pathologischen Keimzahlen durchgeführt.

Bei den 50 Rezidiven mit pathologischen Keimzahlen war der Niturtest 34 mal positiv (68 %) und 16 mal negativ (32 %). Diese 16 Rezidive verursachten 9x E.coli, 2x Proteus, 2x Enterokokken, 1x Klabsiella und 2x Mischinfektionen. Bei den 40 Rezidiven mit pathologischen LZ fiel der Niturtest 37 mal negativ (92 %) und nur 3 mal positiv aus (8 %). Es handelt sich in diesen 3 Fällen jeweils um E.coli mit Keimzahlen von einmal 5000 und zweimal 50.000/ml. (s.Tab. 8).

Tabelle 8: Ergebnisse des Niturtests bei 90 von 183 Rezidiven

Niturtest	<u>Rezidiv mit pathologischer</u>	
	Keimzahl	Leukozytenzahl
positiv	34	3
negativ	16	37
Summe:	50	40

Schlußfolgerungen: Ein positiver Niturtest beweist mit großer Sicherheit (34 von 37 Fällen = 92 %) eine pathologische Bakterienmenge im Harn.

Ein negativer Niturtest schließt eine pathologische Bakterienmenge nicht aus (16 von 53 Fällen = 30,2 %).

Nicht durch CPN bedingte Leukozyturien

2 Mädchen hatten eine massive Leukozyturie nach urologischen Operationen, die entsprechend medikamentös behandelt wurde. Hierbei handelte es sich wahrscheinlich um operationsbedingte Leukozyturien und nicht um echte Rezidive - also um sog. Pseudorezidive - da kurzfristige Kontrollen keinen pathologischen Urinbefund mehr ergaben.

Des weiteren wurden in 48 Fällen Mittelstrahlurine mit Leukozyturien durch zusätzliche Gewinnung von Blasenpunktions- oder Katheterurin kontrolliert, da der Verdacht auf eine Urethritis,

Vulvitis oder Balanitis bestand. Bei 29 von diesen 48 überprüften Fällen (60 %) ergab die Leukozytenzählung 23 mal Normalwerte und 6 mal Grenzwerte: es hatte also eine Entzündung der Urethra oder der äußeren Genitalien bestanden. In den übrigen 19 Fällen (40 %) bestätigten Blasenpunktions- und Katheterurin die pathologischen Leukozytenzahlen im Mittelstrahlurin.

Äußere Begleitumstände

Unter folgenden äußeren Begleitumständen traten 26 von 202 Rezidiven auf.

- 14 Rezidive: Medikamente nicht regelmäßig eingenommen.
- 8 Rezidive: Patienten hatten Fieber, welches sicherlich nicht renal bedingt war, wie z.B. Tonsillitiden, Bronchitiden, grippale Infekte.
- 2 Rezidive: sog. "Pseudorezidive" nach urologischen Operationen (s.o.).
- 1 Rezidiv: aufgetreten unmittelbar nach Prednison - Provokationstest*).
- 1 Rezidiv: echtes Rezidiv nach urologischer Operation mit pathologischer Keim- und Leukozytenzahl.

III. Analyse des zeitlichen Auftretens der Rezidive der intern-chronischen Pyelonephritis

Zur Gruppe der intern-chronischen Pyelonephritiden (36) gehören 80 Kinder, die das eigentliche Problem dieser Arbeit darstellen.

Dieser Gruppe stehen 21 Kinder mit einer chirurgisch-chronischen PN gegenüber. Die 38 Rezidive dieser 21 Kinder sollen in der folgenden Untersuchung unberücksichtigt bleiben, da hier der Krankheitsverlauf zu einem großen Teil durch die

* Der Prednisonprovokationstest wird wegen Rezidivgefahr in unserer Klinik nicht mehr durchgeführt.

chirurgisch angehbaren AF, vesicoureteralen Refluxen und Steinbildungen im Bereich der Harnwege bestimmt wurde - Faktoren, die bei den übrigen Kindern eine weniger bedeutende Rolle spielten (s.S. 7 und S.16).

Bei den 80 Kindern mit intern-chronischen PN traten 164 Rezidive auf, 11 davon nach unzuverlässiger Medikamenteneinnahme. Zur Analyse der restlichen 153 Rezidive war die Definition von Zeitabschnitten im Krankheitsverlauf zweckmäßig. Diese sind Abb. 2 zu entnehmen.

Abb. 2: Zeitabschnitte im Krankheitsverlauf

Ersterkrankung oder Rezidive	Nächstes Rezidiv
a) Rezidivfreies Intervall	
b) Therapie-Dauer	c) Therapiefreie Zeit

a) Rezidivfreies Intervall: Von Ersterkrankung bzw. Rezidiv bis zum nächsten Rezidiv (vergl. Abb. 2)

Mehr als die Hälfte aller Rezidive (56,8 %) trat bereits innerhalb des ersten Jahres, etwa ein Drittel (30,1 %) innerhalb des zweiten Jahres nach Ersterkrankung bzw. nach dem letzten Rezidiv auf (zusammen 86,9 %). Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs wird nach Ablauf des zweiten Beobachtungsjahres bei bisher rezidivfreiem Verlauf deutlich geringer: 20 von 153 Fällen = 13,1 %. (s.Tab. 9).

Tabelle 9: Dauer von 153 rezidivfreien Intervallen

Dauer der Intervalle in Halbjahren	Anzahl der erstmal's aufge- tretenen Rezidive	Angabe in %		
1	45	29,4)	56,8 %	
2	42	27,4)		
3	26	17,0)	30,1 %	
4	20	13,1)		
5	10	6,5)	9,8 %	
6	5	3,3)		
7	3	2,0)	13,1 %	
mehr als 7	2	1,3)		
Summe:	153	100,0		

b) Therapie-Dauer: Vom Beginn der Medikation bei Ersterkrankung bzw. Rezidiv bis zum Absetzen der Medikamente (vergl. Abb. 2)

Von 153 Rezidiven traten 64 (42 %) unter Therapie (s.Tab. 10, Teil A), die restlichen 89 (58 %) in der therapiefreien Zeit auf (s.Tab. 10, Teil B und Tab. 11).

Trat das Rezidiv während der Medikamentengabe auf, (s.Tab. 10, Teil A) so wurde der Ablauf der Langzeittherapie unterbrochen, und man nahm den auf S. 45 beschriebenen Behandlungszyklus erneut auf. Die Dauer der Medikamentengabe wurde in diesen 64 Fällen durch die frühzeitig wiederkehrenden Rezidive bestimmt.

In Tabelle 10, Teil B zeigt sich, daß selbst nach einjähriger, planmäßig durchgeführter und abgeschlossener Medikamentengabe noch Rezidive auftraten (19 von 153 = 12,4 %).

Tabelle 10: Therapiedauer vor dem Auftreten von 153 Rezidiven

Therapiedauer in Halbjahren	<u>Anzahl der erstmals aufgetretenen Rezidive</u>	
	A unter Therapie	B in therapiefreier Zeit
0	-	20 (nicht vorbehandelte Ersteinweisung)
1	28	30
2	23	20
3	10	11) 19
mehr als 3	3	8)
Summe:	64 (42 %)	89 (58 %)

c) Therapiefreie Zeit: Vom Absetzen der Medikamente nach Ersterkrankung bzw. Rezidiv bis zum nächsten Rezidiv (vergl. Abb. 2)

Von diesen 89 Fällen (vergl. auch Tab. 10, Teil B) waren nach 3 Monaten nur noch 50 (56%), nach 6 Monaten nur noch 40 (45%), und nach 1 Jahr nur noch 20 (22,2%) rezidivfrei. Lediglich 6,7 % der Fälle blieben mehr als zwei Jahre nach Absetzen der Medikamente ohne Rezidive. Es zeigt sich, daß unmittelbar nach Absetzen der Medikamente die Zahl der Rezidive sehr hoch ist - im ersten Quartal traten 39 von 89 Rezidiven = 44 % auf - mit dem 4. Quartal aber stark absinkt. (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Therapiefreie Zeit vor dem Auftreten von 89 Rezidiven

Therapiefreie Zeit in Quartalen	Anzahl der erstmals aufgetretenen Rezidive
1	39
2	10
3	14
4	6
5	2
6	5
7	4
8	3
mehr als 2 Jahre	6
Summe:	89

IV. Vesicoureteraler Reflux (VUR)

Häufigkeit und Seitenbetonung

37 von den 101 Kindern hatten einen VUR, davon wurden 24 konservativ behandelt (s.S.16) und 13 operiert (s.S. 20). Häufigkeit und Seitenbetonung des VUR bei den 37 Kindern (nachgewiesen durch Mictionscystourethrogramm) sind in Tab. 12 dargestellt.

Tabelle 12: Häufigkeit und Seitenbetonung des VUR bei 37 Kindern

	VUR in beide-	VUR in das rechte-	VUR in das linke Hohlssystem	VUR wechselnd
Anzahl der Kinder	13	10	8	6

10 von den 37 Kindern hatten eine AF (s.Tab. 4) im Bereich der Nieren und ableitenden Harnwege. Damit lag der prozentuale Anteil an den AF bei den 37 Kindern mit Reflux (10 von 37 = 27 %) etwa genauso hoch wie bei den Patienten ohne Reflux (17 von 64 = 26,6 %).

Konservativ behandelte Refluxe

Etwa $\frac{2}{3}$ der Kinder mit Reflux (24 von 37) - ausschließlich Mädchen - wurde konservativ behandelt. Sie gehören zur Gruppe der intern-chronischen Pyelonephritiden. 4 von diesen Kindern hatten eine AF, und zwar jeweils eine Doppelbildung der Nierenbecken.

Um von einem endgültigen Erfolg der konservativen Refluxtherapie reden zu können, benötigt man sicherlich 2 oder 3

Röntgenkontrollaufnahmen ohne Hinweis auf ein Reflux-Rezidiv. Zur Vermeidung der Strahlenbelastung entschlossen wir uns, auch einen einmalig erhobenen, normalen Röntgenbefund nach etwa einjähriger Verlaufszeit als einen Erfolg zu werten (s.S. 30).

Von den 24 Kindern mit VUR mußte eins unberücksichtigt bleiben (Refluxgrad II), da die Kontrollaufnahmen abhanden gekommen waren.

Wir untersuchten die Rückbildungsfähigkeit eines Refluxes unter medikamentöser Therapie in Abhängigkeit von seinem Schweregrad (s.Tab. 13), von seiner Persistenz (s.Tab. 14) und vom Alter der Patienten (s.Tab. 15).

Insgesamt zeigten 18 von 23 ($3/4$) unserer konservativ behandelten Patienten gute Ergebnisse:

Ein Reflux I. Grades hat eine sehr gute Prognose,
ein Reflux II. Grades läßt nach unseren Untersuchungen in 10
von 14 Fällen (71,4 %) ein gutes Ergebnis
erwarten,

ein Reflux III. Grades kann noch erfolgreich therapiert werden:
2 von 3 Fällen (s.Tab. 13).

Alle Kinder mit einem Reflux IV. Grades wurden operiert
(s.u.).

Tabelle 13: Rückbildungsfähigkeit eines konservativ behandelten Refluxes in Abhängigkeit von seinem Schweregrad *)

Refluxgrad bei Therapie- beginn	Therapie erfolg- reich, Reflux nicht mehrnachweisbar	Reflux therapie- resistent
I. Grad: nur der Ureter ist zart dargestellt	6	-
II. Grad: Ureter-u. Nierenbecken- system sind vollständig dargestellt, jedoch nicht wesentlich verändert	10	4
III. Grad: Ureter- u. Nierenbecken- kelchsystem sind patholo- gisch verändert dargestellt	2	1
IV. Grad: Darstellung von Hydroureter und Hydronephrose	-	-
Summe:	18	5

Bleibt ein Reflux nur bis zu einem Jahr nachweisbar, so hat er bei einem Schweregrad I-III eine gute Prognose. Von den 16 VUR, die länger als ein Jahr nachweisbar waren, blieben 5 - also etwa $\frac{1}{3}$ - der medikamentösen Therapie unzugänglich, Refluxes I. Grades bildeten sich auch noch nach 3 Jahren zurück (s.Tab. 14).

* Reflux-Klassifizierung in Anlehnung an Heikel und Parkkulainen (14).

Tabelle 14: Konservativ behandelter VUR:
Zeit bis zur Rückbildung
(Refluxgrad in Klammern)

Fortbestehen des Refluxes in Jahren	Reflux nicht mehr nachweisbar	Reflux bleibt nachweisbar
0 - 1	7 (2x I ^o , 4x II ^o , 1x III ^o)	-
1 - 2	5 (4x II ^o , 1x III ^o)	2 (2x II ^o)
2 - 3	2 (1x I ^o , 1x II ^o)	3 (2x II ^o , 1x III ^o)
3	4 (3x I ^o , 1x II ^o)	-
Summe:	18	5

Aus Tabelle 15 wird deutlich, daß ein Reflux mit einem Schweregrad I-III in den ersten 3 Lebensjahren eine gute Rückbildungstendenz zeigt. Nach dem 3. Lebensjahr erwiesen sich bei uns 5 von 18 Refluxen als therapieresistent.

Tabelle 15: Rückbildungsfähigkeit eines konservativ behandelten Refluxes in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

Alter der Kinder in Jahren	Therapie erfolgreich, Reflux nicht mehr nachweisbar	Reflux thera- pieresistent
0 - 3	5	-
3 - 6	3	3
6 - 9	7	-
9	3	2
Summe:	18	5

Besonders erwähnenswert ist der Fall eines 12-jährigen Jungen, bei dem sich unter intensiver Therapie sogar noch ein Reflux II. Grades zurückbildete, obgleich er fast 5 Jahre nachweisbar war.

Chirurgisch behandelte Reflux

Bei $\frac{1}{3}$ aller Kinder mit Reflux (13 von 37) - 4 Jungen und 9 Mädchen - wurde eine Antirefluxplastik durchgeführt. In der folgenden Beurteilung wurden die einzelnen OP - Verfahren nicht berücksichtigt. - Sechs von diesen 13 Kindern hatten eine AF, und zwar 1x Doppelung des Nierenbeckens, 1x Hufeisenniere, 1x Ureterostiumstenose und 3x Megaureter.

Von den 13 Antirefluxplastiken führten 4 zum Erfolg, 3 zeigten 8, 15 bzw. 30 Monate nach unbefriedigendem Operationsergebnis noch erhebliche Besserungen, 6 Antirefluxplastiken blieben erfolglos. Dabei muß man berücksichtigen, daß 4 von den 6 fehlgeschlagenen Operationen durch AF (3x Megaureter, 1x Ureterostiumstenose) vorbelastet waren, eine Tatsache, die sicherlich diese Bilanz verschlechtert.

Insgesamt ist nach unseren Ergebnissen die Prognose für Antirefluxplastiken ungünstig (6 von 13 Operationen blieben erfolglos). (s. Tab. 16). Durch verbesserte Operationsmethoden ist allerdings nach Abschluß dieser Untersuchungen bei insgesamt 90 Refluxoperationen kein Versager mehr aufgetreten.

Obwohl ein Reflux I. Grades in der Regel keine Operationsindikation darstellt (s.S.17 u. S.32) wurde bei uns ein 8-jähriges Mädchen mit einem solchen zwei Jahre nachweisbaren Reflux wegen ihres schweren, 4-jährigen Krankheitsverlaufs operiert (s. Tab. 16).

Tabelle 16: Operationsindikationen für 13 Antirefluxplastiken und Operationsbilanz

Operationsindikation: Reflux- Grad I - IV	Operation erfolgreich, Reflux nicht mehr nachweisbar	Besserung nach unbefriedigendem Operations- ergebnis	Operation fehlgeschlagen, Reflux bleibt nach- weisbar
I. Grad: nur der Ureter ist zart dargestellt	-	1	-
II. Grad: Ureter- u. Nierenbeckenkelchsystem sind vollständig dargestellt, jedoch nicht wesentlich verändert	2	-	1
III. Grad: Ureter u. Nierenbeckenkelchsystem sind pathologisch verändert dargestellt	1	2	1
IV. Grad: Darstellung von Hydroureter u. Hydronephrose	1	-	4
Summe:	4	3	6

Bei den Refluxgraden I - III erfolgte 3 - 4 Jahre eine konservative Therapie, bis dann doch eine Operation durchgeführt werden mußte. Die betroffenen 8 Kinder wurden nach dem 4. Lebensjahr operiert (s.Tab. 17 und 18).

Refluxe IV. Grades sind, zumal teilweise durch AF belastet, eine klare Operationsindikation. Die betroffenen 5 Kinder wurden alle innerhalb der ersten 6 Lebensjahre nach einer maximalen Krankheitsdauer von 3 Jahren operiert (s.Tab. 17 und 18).

Tabelle 17: Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und erster Antirefluxplastik, bezogen auf 13 Kinder, (Refluxgrad in Klammern)

Entschluß zur Operation nach Jahren	Anzahl der operierten Kinder
--	---------------------------------

0 - 1	2 (2x IV ⁰)
1 - 2	1 (1x IV ⁰)
2 - 3	3 (1x III ⁰ , 2x IV ⁰)
3 - 4	3 (1x II ⁰ , 2x III ⁰)
4 - 5	2 (1x I ⁰ , 1x II ⁰)
5	2 (1x II ⁰ , 1x III ⁰)

Summe:	13
--------	----

Tabelle 18: Alter der 13 Kinder bei erster Antirefluxplastik, (Refluxgrad in Klammern)

Alter in Jahren	Anzahl der operierten Kinder
-----------------	------------------------------

0 - 2	1 (1x IV ⁰)
2 - 4	4 (1x II ⁰ , 3x IV ⁰)
4 - 6	2 (1x II ⁰ , 1x IV ⁰)
6 - 8	4 (1x I ⁰ , 1x II ⁰ , 2x III ⁰)
8 - 10	1 (1x III ⁰)
10	1 (1x III ⁰)

Summe:	13
--------	----

D DISKUSSION

I. Voruntersuchungen

Erkrankungsalter

Tabelle 3 auf Seite 6 zeigt in jeder Altersgruppe eine wesentlich höhere Disposition der Mädchen als der Jungen zur CPN: die Altersgruppen zusammenfassend geben Kienitz und von Landwüst (20) das Verhältnis von Jungen zu Mädchen mit 1:3 und Olbing (39) mit 1:2,2 an, während bei uns das Verhältnis von 1:9 noch mehr zu Ungunsten der Mädchen ausfällt.

Übereinstimmend mit Grossmann (9) kommen auch bei uns auf vier ältere Kinder ein Säugling.

Nach Olbing (39) entfallen im Säuglingsalter auf zwei Jungen etwa ein Mädchen, bei uns dagegen gehören in dieser Altersgruppe, ähnlich wie bei Jarausch (17), etwa zwei Drittel dem weiblichen Geschlecht an.

Nach dem Säuglingsalter zählt Olbing auf einen Jungen fünf und wir 19 Mädchen. Besonders stark dominieren die Mädchen im Schulkindesalter (39).

Als Erklärung für die verschiedene Geschlechts- und Altersdisposition ist eine unterschiedliche Pathogenese der Erkrankung denkbar: die relativ häufigen Ersterkrankungen von Jungen im Säuglingsalter sprechen nach Linneweh (24) für das Überwiegen des hämatogenen Infektionsweges in dieser Altersstufe, während im Kleinkindes- und Schulkindesalter mit der prozentualen Zunahme der Mädchen auch der ascendierende Infektionsweg häufig wird.

Pathogenetisch spielt bei den Säuglingen sicherlich der allmähliche Abbau der mütterlichen Antikörper und eine fehlende Durchimmunisierung in diesem Alter, also ein gewisses physiologisches Antikörpermangelsyndrom, das sich natürlich

auf beide Geschlechter erstreckt, eine bedeutende Rolle (46, 55).

Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts insgesamt ist durch ascendierende Darmbakterien in die kürzere und auch etwas weitere Harnröhre der Mädchen erklärbar (46).

Angeborene Fehlbildungen (AF)

Im Sektionsgut von Staemmler (51) beträgt die Zahl der Fehlbildungen der Harnleiter etwa $1/2 - 3\%$, der Nieren etwa 2% . Motzfeld (31) gibt für Fehlbildung von Harnleiter und Nieren jeweils 2% an.

Nach Tabelle 4 auf Seite 7 haben in unserem allerdings ausgewählten Krankengut 27% der Kinder (6 Jungen und 21 Mädchen) eine AF. Mildenberger, Flach und Fendel (30) fanden unter 1133 Kindern 76 ($6,7\%$) mit umschriebenen anatomischen Obstruktionen; Preuß, Deckart, Breunung und Padelt (44) stellten bei 14% der untersuchten Kinder Fehlbildungen mit nachweisbarer Bedeutung für die Infektion fest, während Stansfeld (52) berichtet, daß 45% seiner Patienten Harnwegs-mißbildungen hätten. Allerdings beziehen sich die Angaben der Autoren ganz allgemein auf Kinder mit Harnwegsinfektionen, ohne zwischen chronischen und akuten Fällen zu unterscheiden. Der Vergleich dieser Ergebnisse mit den Sektionsbefunden von Staemmler und Motzfeld (s.o.) zeigt insgesamt doch die starke Disposition von Patienten mit Anomalien der Harnwege zur Pyelonephritis.

Der verhältnismäßig große Anteil der Jungen an den AF (6 von 10) im Vergleich zu den Mädchen (21 von 91) erlaubt nach unseren Untersuchungen die Schlußfolgerung: hat ein Junge eine CPN, ist die Wahrscheinlichkeit einer vorhandenen AF sehr groß; es ist demnach gerade die CPN des Jungen eine ernstzunehmende Erkrankung.

Interessant sind die Untersuchungsergebnisse von Pasternack

und Hjelt (42), die histologisch nachweisbare, dysplastische Strukturen in pyelonephritischen Nieren häufiger fanden als in normalen Nieren, so daß also neben röntgenologisch-makroskopischen auch histologisch-mikroskopisch nachweisbare Anomalien als begünstigende Faktoren für eine PN zur Diskussion stehen.

Prädisponierende Faktoren

Auf das gehäufte Vorkommen von AF bei unseren Patienten wurde bereits hingewiesen (s.S. 24), ebenso auf altersbedingte Anfälligkeit im Säuglingsalter (s.S. 23) und auf die Refluxe (s.S. 16 u. 29).

Auf Seite 8 werden prädisponierende Erkrankungen aufgeführt, die auch in der Literatur als solche eingestuft werden (41, 46, 61). Das gelegentlich beobachtete Auftreten von Rezidiven im Zusammenhang mit banalen Infekten (s.S. 8) und die auch von anderen Autoren (6, 52) beschriebene, mit den Infekten parallel laufende Saisonabhängigkeit der Exazerbationen (s.S. 9) legt den Schluß nahe, daß durch banale Infekte auf dem Blutwege - bei verminderter Resistenzlage - akute Pyelonephritiden oder Schübe von chronischen Pyelonephritiden ausgelöst werden können (26).

Auch Narben von bereits abgelaufenen Staphylokokkeninfektionen begünstigen die Infektion (25).

Linneweh (25) schreibt, daß die Infektion im allgemeinen nur haftet, wenn disponierende Faktoren sie begünstigen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, diese Faktoren, soweit im Erkrankungsfall nachweisbar, zu beseitigen. Allerdings besteht die Gefahr, daß die PN in der Zwischenzeit zu einer selbständigen Erkrankung wird. Das erklärt auch die möglichen Rezidive nach sorgfältig ausgeführten Anti-refluxplastiken (16, 18). Bei uns ist bisher die Beobachtungszeit nach den Operationen zu kurz, um definitive Aussagen über postoperative Rezidive zu treffen.

Andererseits werden alle diese Faktoren erst pathognomisch für eine PN, wenn sie mit einer Infektion zusammen auftreten: nicht jedes Kind bekommt nach einer Angina eine PN. Im gleichen Sinne stellten Krepler und Mitarbeiter (22) fest, daß von 150 Kindern ohne HWI 10% leichte einseitige Refluxformen vorwiegend in den ersten 3 Lebensjahren aufwiesen. Alle diese Faktoren begünstigen zwar die PN und das Auftreten der Rezidive, aber sie bedingen sie nicht.

II. Rezidive

Zahl der Rezidive pro Patient und Jahr

Seit Beginn der Langzeittherapie errechneten wir 0,35 Rezidive pro Jahr bei den Jungen und 0,6 Rezidive pro Jahr bei den Mädchen (s.S. 9). Ähnlich berichteten andere Autoren über durchschnittlich 0,3 (32) und 0,2 (7) Rezidive pro Jahr und Patient während einer Langzeittherapie (s.S. 33) -

Nicht durch CPN bedingte Leukozyturien

Aufgrund des häufig symptomarmen Verlaufes ist das Erkennen eines Rezidivs besonders schwierig (9, 28, 39). Bisweilen ist eine isolierte Leukozyturie der einzige Hinweis auf ein Rezidiv (39). Insgesamt kommt einer pathologischen Bakteriurie eine größere Bedeutung zu als einer pathologischen Leukozyturie (4). Letztere beweist zwar keineswegs das Vorliegen einer CPN, aber eine normale Leukozytenmenge im Harn schließt jene auch nicht aus (24, 27, 39, 41, 47).

Daraus ergeben sich bestimmte Vorbehalte bei der Beurteilung von Leukozytenzahlbestimmungen: so weisen die Untersuchungen von S. 11 auf die Leukozyturie bei einer Urethritis, Vulvitis oder Balanitis hin. Um diese Leukozyturien nicht als Zeichen eines PN-Rezidivs fehlzudeuten, ist eine Kontrolle im Katheterurin (besser Blasenpunktionsurin) erforderlich.

Desgleichen verweisen wir auf Leukozyturien, die durch urologische Operationen bedingt waren (s.S. 11). Ähnlich berichtete

Linneweh (24) über Leukozyturien, die durch Infekte der Luftwege bei vorliegender Harnwegsentzündung hervorgerufen werden.

III. Analyse des zeitlichen Auftretens der Rezidive der inter- chronischen Pylonephritis=====

a) Rezidivfreies Intervall

Unsere Ergebnisse (s.S. 13) zeigen, daß 86,9% aller aufgetretenen Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Ersterkrankung bzw. letztem Rezidiv auftraten. Patienten mit einer CPN sollten demnach mindestens 2 Jahre lang regelmäßig nachkontrolliert werden. Eine hausärztliche Betreuung für das 3. Jahr ist erforderlich, um weitere Rezidive - es waren nach unserer Untersuchung 10 % - abzufangen. Diese Ergebnisse decken sich mit dem zeitlichen Ablauf unseres Therapieschemas, das ja auch eine Mindestbetreuung von 2 Jahren vorsieht und danach die Kinder in die hausärztliche Betreuung entläßt.

b) Therapiedauer

Trotz einer konsequenten Langzeittherapie traten 42 % aller Rezidive während der Medikamentengabe auf (s.S. 14). Zum gleichen Ergebnis kommt Stansfeld (53): 40 % von 223 Rezidiven traten während der Medikamentengabe auf. Es scheint so, als seien diese Rezidive trotz unseres Therapieschemas unvermeidbar!

c) Therapiefreie Zeit

58 % der Rezidive konnten wir in der medikamentfreien Zeit nachweisen (s.S. 15). Es zeigt sich (s.S. 15), daß unmittelbar nach Absetzen der Medikamente die Zahl der Rezidive sehr hoch ist - im 1. Quartal traten 39 von 89 Rezidiven = 44 % auf - mit dem 4. Quartal aber stark absinkt. Auch Stansfeld (53) berichtet von einer Abnahme der Rezidivhäufigkeit während der ersten Monate nach Absetzen der Therapie.

Sinn der Langzeittherapie ist es, akute Schübe der CPN aufzufangen, ein Fortschreiten des Leidens zu verhindern und

ein normales Wachstum der Nieren im Kindesalter zu garantieren (35, 61).

An dieser Stelle ist zu fragen, ob die eingeschlagene Therapie tatsächlich den Ablauf der CPN grundlegend beeinflussen kann. Vielleicht sorgt sie dafür, daß die Rezidive hinausgeschoben werden, was man als Erfolg werten könnte. Trotzdem ist sie offenbar nicht wirksam genug, die gehäuft auftretenden Rezidive im ersten Quartal nach Absetzen der Medikamente zu verhindern (s.S. 15). Man sollte daher in dieser Zeit monatliche Urinkontrollen durchführen.

IV. Vesicoureteraler Reflux

Häufigkeit und Seitenbetonung

Nach unseren Ergebnissen haben 37 % der Kinder mit einer CPN einen Reflux (s.S.16). Andere Autoren finden einen Reflux bei Kindern mit HWI in 26 % (38), in 31 % (45,6) und in 43 % (22) der Fälle.

Krepler und Mitarb. (22) geben an, daß der linke Ureter doppelt so häufig betroffen sei wie der rechte. Unsere Ergebnisse zeigen eine etwa gleichhäufige Beteiligung beider Ureteren an.

Konservativ behandelter Reflux

Wir konnten feststellen, (s.S. 16-19): besteht ein Reflux nur bis zu einem Jahr und ist das Kind nicht älter als 3 Jahre, so zeigt er unter konservativer Therapie bei einem Schweregrad I - III eine sehr gute Rückbildungstendenz. Wie Sigel (50) empfehlen wir daher in den ersten 2 bis 3 Lebensjahren eine konservative Therapie, es sei denn, es liegt ein Reflux IV. Grades oder eine den Reflux begünstigende AF - wie Megaureter oder Stenosierung - vor (s.u.).

Diese Empfehlung stützt sich auf Untersuchung von Hutch (15), der feststellte, daß sich ein angeborener Reflux im Verlauf

der Kindheit zurückbilden kann. "Die Kinder wachsen aus dem Reflux heraus" (50). Diese "Maturation" tritt, wie wir und auch Heikel und Parkkulainen (14) nachweisen konnten, umso häufiger auf, je geringgradiger der Reflux ausgebildet ist.

Die Frage ist in der Literatur keineswegs beantwortet, nach welcher Beobachtungszeit ein einmal nachgewiesener, konservativ behandelter Reflux als endgültig ausgeheilt betrachtet werden kann und wieviel Röntgenkontrollaufnahmen ohne Refluxrezidiv dazu notwendig sind (s.S.16). So sprachen Reischauer, Olbing und Mitarb. (45) erst von einer spontanen Rückbildung, wenn bei zwei Kontrolluntersuchungen kein Reflux mehr nachweisbar ist. An der Braunschweiger Kinderklinik erfolgen Röntgenkontrollen der Refluxes 2x im jährlichen Abstand. Auch bei negativem Befund empfiehlt sich im darauffolgenden Jahr noch eine Kontrolle: von 5 bereits nicht mehr nachweisbaren Refluxen lag bei einer 2. Röntgenkontrolle einmal ein Refluxrezidiv vor.

Nach den unterschiedlichen Literaturangaben ist die Rückbildungsfähigkeit eines Refluxes abhängig von der Therapiedauer und von der Indikation zur konservativen bzw. zur operativen Refluxtherapie. So operierten Olbing und Mitarb. (40) bis 1967 Patienten mit Reflux, bei denen kein Abflußhindernis distal der Harnblase nachweisbar war, nicht sofort und konnten nach einem Jahr bei einem Drittel ihrer medikamentös behandelten Patienten keinen Reflux mehr feststellen. Krepler und Mitarb. (22) behandelten nur leichtere vesico-ureterale Refluxes konservativ und erhielten so mit 66,3 % ein recht gutes Ergebnis ihrer medikamentösen Refluxtherapie. Bei uns bildeten sich 18 von 23 Refluxen zurück (78 %)(s.S. 17).

Chirurgisch behandelter Reflux

Unterschiedliche Gradeinteilung der Refluxes, unterschiedliche Operationsindikationen und Operationsverfahren erlauben Vergleiche der Operationsergebnisse nur unter Vorbehalt: Bei uns wurden 1/3 aller Patienten mit Reflux operiert;

4 von 13 der erstmals durchgeführten Antirefluxplastiken waren erfolgreich (s.S. 20). Williams und Eckstein (59) führen in 65,5 % und Krepler und Mitarb. (22) bei Neostomien in 75% Erfolge an. Scott (48) gibt Erfolgszahlen in Abhängigkeit von den Operationsmethoden an: Operationsmethode nach Bischoff: 7 Erfolge / 5 Mißerfolge; Methode nach Williams, Scott und Turner - Warwick: 6 Erfolge / 1 Mißerfolg; Operation mit Neostomie: 46 Erfolge / kein Mißerfolg. Sigel (50) verzeichnet unter 104 Gregoir-Fällen Beseitigung des Refluxes in 82 %. Wulf und Mitarb.(60) berichten, daß 97,8 % der Patienten 6 Monate nach Gregoir-Operation bzw. nach sekundärem Eingriff infektfrei waren (Behandlungsergebnisse des einfachen VUR). Dabei ist zu berücksichtigen, daß in den letzten Jahren die Ergebnisse der Refluxoperationen allgemein deutlich verbessert wurden) (vergl. S. 20).

Welche Folgerungen soll man aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen ziehen? Werden die richtigen Operationsindikationen gestellt? Fordern diese Ergebnisse zu einer Frühoperation auf, oder sollte man gar nicht operieren?

Für ein operatives Vorgehen sprechen die Untersuchungen von Scott und Stansfeld (49) zwischen zwei vergleichbaren Patientengruppen mit Reflux: es wurde nachgewiesen, daß die nicht operierten Kinder häufiger neue Schübe einer HWI hatten, und daß das Nierenwachstum langsamer erfolgte als bei den operierten Kindern.

Dagegen verweisen Krepler und Mitarb. (22) auf einige Monate anhaltende postoperative Stenosen (21 % der operierten Fälle). Sie empfehlen daher stets konservative Behandlung bei Fehlen einer strikten Operationsindikation.

Nach unserer Meinung sollte man Refluxes IV. Grades und Refluxes, die durch AF begünstigt werden, möglichst bald operieren. Über das 3. Lebensjahr hinaus fortbestehende Refluxes II. und III. Grades erfordern ebenfalls eine operative Korrektur. Ein Reflux I. Grades heilt auch noch aus, wenn er länger als 3 Jahre nachweisbar ist (s.S. 18); er stellt, mit Rücksicht auf post-

operative Stenosen, eigentlich keine Operationsindikation dar. Eine Ausnahme bildet bei uns das auf Seite 20 erwähnte 8-jährige Mädchen mit therapieresistenter CPN.

V. Problematik der Therapie und Prognose der CPN

Die medikamentöse Therapie ist außerordentlich problematisch: in einer umfangreichen Studie über das Spätschicksal von Kindern mit Harnwegsinfektionen erhoben Mildnerberger, Fendel und Marget (29) Langzeitkatamnesen von 1133 Kindern, die zwischen 1932 und 1962 in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen stationär behandelt worden waren. Die Autoren konnten feststellen, daß Sulfonamide, Antibiotika und Nitrofurantoin die Zahl der chronischen, fortschreitenden Pyelonephritiden nach kindlicher Pyurie gegenüber den alten, unspezifischen Behandlungsverfahren nicht herabsetzen konnten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Wildbolz (58), der von einem vollständigen Mißerfolg der Breitspektrumantibiotika in der Behandlung der CPN spricht. In einem Behandlungsschema stellt er neben einer medikamentösen auch eine physikalische Therapie in den Vordergrund.

Stansfeld und Webb (54) empfehlen eine Langzeittherapie. Sie vergleichen die Behandlungsergebnisse von zwei Gruppen mit 12 bzw. 11 Kindern, die an einer CPN erkrankt waren. Die 1. Gruppe wurde 5 bis 14 Tage mit Sulphadimidine, Streptomycin oder Chloramphenicol behandelt; die zweite Gruppe erhielt eine hohe Anfangsdosis Sulphadimidine über 10 Tage und dann in niedrigerer Dosierung über 10 Tage bis 6 Monate Sulphadimidine oder Chloramphenicol. Im Durchschnitt verging vom ersten Tag der Behandlung bis zur klinischen Gesundung ("clinical recovery") bei der ersten Gruppe 83,3 Tage, bei der 2. Gruppe 38,9 Tage.

Weitere Arbeiten rechtfertigen die Idee einer Langzeittherapie der CPN: Normand und Smellie (32) berichten über durchschnittlich 2,4 Exazerbationen vor und 0,3 nach Beginn einer Langzeittherapie pro Patient und Jahr. Grossmann und Mitarb.

(7) führen 1,2 Rezidive vor und 0,2 nach Einsetzen der Therapie an. Ähnlich errechneten wir seit Beginn der Langzeittherapie 0,35 Rezidive pro Jahr bei den Jungen und 0,6 Rezidive pro Jahr bei den Mädchen (s.S. 9 u. 26).

Die Ergebnisse der von uns durchgeführten Langzeittherapie wurden bereits angeführt (s.S. 12).

Da die Rezidive nach Behandlung der akuten Phase der CPN doch unvorhersehbar auftreten, bleibt zu diskutieren, ob man sich auf die Langzeittherapie eines Hohlraummittels beschränken und nur neue Schübe entsprechend der Resistenz bekämpfen sollte. Desgleichen läßt sich die Frage, ob man länger als bisher behandeln sollte (z.B. Medikamentengabe über mindestens 2 Jahre plus einjähriger Kontrolle) nach dem vorliegenden Untersuchungsmaterial nicht beantworten.

Es gibt keine vergleichbaren Arbeiten in der Literatur, die anhand einer ähnlichen Analyse über das zeitliche Auftreten der Rezidive den Erfolg einer Langzeittherapie überprüfen (vergl. S. 9 u. 27).

Ungeklärt ist die Frage, ob man sich in der Wahl der Medikamente nach dem Antibiogramm richten sollte oder nicht: Während bei uns die medikamentöse Therapie entsprechend der Resistenzprüfung durchgeführt wird, kommen Pichler, Hitzenberger und Spitzky (43) und auch Werning und Siegenthaler (57) zu dem Ergebnis, daß die Beachtung des Antibiogramms keine Vorteile bietet.

Die Prognose der CPN ist schlecht: nach Wildbolz (58) und auch Buchhorn und Mitarb. (1) ist die CPN unheilbar; andere Autoren sprechen von Heilungserfolgen: Kass (19) 10 %, Colby (3) 20 %. Wenn wir davon ausgehen, daß die 12 während der Beobachtungszeit entlassenen Kinder, die ja mindestens 1 Jahr medikamentös behandelt und anschließend ein weiteres Jahr noch in regelmäßigen Abständen nachkontrolliert wurden, geheilt sind, so haben wir eine Heilungsquote von 12 %

(s.S. 6). Allerdings sollte man sich davor hüten, Symptomfreiheit mit Heilung gleichzusetzen.

Vergleichen wir - soweit vertretbar - unsere Ergebnisse wie Heilungsquote (s.S.6u.32), Anzahl der Rezidive pro Patient und Jahr (s.S.9u.26) und prozentualer Anteil der Rezidive, die trotz Medikamentengabe auftraten (s.S.15/27 - mit den Ergebnissen der zitierten Autoren, so müssen wir feststellen, daß wir mit unserer zyklischen Langzeitbehandlung auch keine größeren Erfolge zu verzeichnen haben als andere Autoren.

Abschließend sei gesagt: eine Langzeitkontrolle der CPN sollte durchgeführt werden, aber die in der Einleitung aufgeworfene Frage nach der Art und Weise, wie eine Langzeittherapie ablaufen muß, ist nach wie vor nicht endgültig zu beantworten.

Insgesamt weist die hohe Zahl der Rezidive im ersten Quartal nach Absetzen der Medikamente (44 %) auf die Bedeutung der Therapie hin, wenn auch das Auftreten der Rezidive unter Therapie (42 %) nicht verhindert werden kann. Möglicherweise liegen hier immunologische Ursachen vor, wenn auch ein Komplementmangel (10) bzw. verminderte IgM-Konzentrationen (37) ausgeschlossen werden konnten.

E ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der sorgfältig geführten Unterlagen werden die Ergebnisse einer cyclischen Langzeittherapie an 101 Kindern - 10 Jungen und 91 Mädchen - mit chronischer Pyelonephritis (CPN) aufgezeigt. Alle Kinder wurden nach einem festgelegten Therapieschema behandelt und mindestens 2 Jahre regelmäßig in der Nierensprechstunde der Kinderklinik Braunschweig in Zusammenarbeit mit den Hausärzten kontrolliert. Vergleichbare prospektive Studien, die mit einer ähnlichen Analyse den Erfolg einer Langzeittherapie überprüfen, sind uns nicht bekannt. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- 1.) Mehr als die Hälfte der Jungen (6 von 10) hatte eine CPN bereits im Säuglingsalter, die meisten Mädchen dagegen im Kleinkindes- (42 von 91) und Schulkindesalter (34 von 91).
- 2.) Die Jungen hatten relativ häufiger eine angeborene Fehlbildung als die Mädchen (Jungen: 6 von 10, Mädchen: 21 von 91).
- 3.) 37 von 101 Kindern hatten einen Reflux. Eine Bevorzugung des rechten oder linken Hohlsystems durch den Reflux konnte nicht nachgewiesen werden. Besteht ein konservativ behandelter Reflux nur bis zu einem Jahr, und ist das betreffende Kind nicht älter als drei Jahre, so zeigt der Reflux unter medikamentöser Therapie bei einem Schweregrad I bis III eine sehr gute Rückbildungstendenz: es bildeten sich insgesamt 3/4 der konservativ behandelten Reflux zurück.
- 4.) Kontrollen von pathologischen Leukozyturien (Mittelstrahl) sind durch zusätzliche Gewinnung von Blasenpunktions- oder Katheterurin erforderlich. So ergaben 43 durchgeführte Urinkontrollen in 29 Fällen keine pathologischen Leukozytenzahlen mehr.

5.) Ein positiver Niturtest beweist mit großer Sicherheit (34 von 37 Fällen = 92%) eine pathologische Bakterienmenge im Harn. Ein negativer Niturtest schließt eine pathologische Bakterienmenge nicht aus (16 von 53 Fällen = 30%).

6.) Die 101 Kinder hatten während der Beobachtungszeit insgesamt 202 Rezidive. 4 von 10 Jungen und nur 15 von 91 Mädchen (17%) hatten keine Rezidive. Die Jungen (n=10) erkrankten, absolut gesehen, nicht nur wesentlich seltener an einer CPL als die Mädchen (n=91), sondern sie hatten im Erkrankungsfalle auch weniger Rezidive pro Kopf und Jahr (Jungen: 0,35 Rezidive, Mädchen: 0,6 Rezidive).

7.) Zur Beurteilung des Therapieerfolges diente eine Analyse über das zeitliche Auftreten der Rezidive: 133 von 153 Rezidiven (86,9%) traten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erst-erkrankung bzw. letzter Rezidiv auf. Patienten mit einer CPL sollten demnach mindestens zwei Jahre nachkontrolliert werden. Eine hausärztliche Betreuung für das dritte Jahr ist erforderlich, um weitere Rezidive - es waren nach unseren Untersuchungen 9,8% - abzufangen.

42% der Rezidive traten trotz Medikamentengabe auf, die restlichen 58% wurden in der medikamentfreien Zeit diagnostiziert. Selbst nach einjähriger, planmäßig durchgeführter und abgeschlossener Medikamentengabe treten noch Rezidive auf (19 von 153 = 12,4%).

Besonders gehäuft traten die Rezidive unmittelbar nach Absetzen der Medikamente auf (39 von 89 Rezidiven = 44%).

8.) *E. coli* und coliforme Keime neigen besonders häufig zu Rezidiven mit Monoinfektion (76,7 %), gefolgt von *Proteus* (11 %) und *Enterokokken* (6,2 %). Nur 2,7 % der Rezidive wurden durch Mischinfektion hervorgerufen. Eine serologische Typisierung der Colistämme erfolgte nicht, so daß zwischen Coli-Rezidiv und Neuinfektion nicht unterschieden werden kann.

Insgesamt zeigt diese prospektive Studie, daß die CPN regelmäßiger Kontrollen über Jahre bedarf. Ob auch eine jahrelange Dauerbehandlung oder eine intermittierende Behandlung erforderlich ist, kann nach unseren Ergebnissen nicht ausgesagt werden.

F L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) BUCHBORN, E., EIGLER, F.W., EIGLER, J., RENNER, E. und
THIELE, K.G.:
Was ist gesichert in der Therapie der Nierenkrank-
heiten?
Der Internist 10, 447 - 456 (1969)
- (2) BECK, R.:
Über die pyelonephritische Schrumpfniere bei Er-
wachsenen nach Pyelitis im Kindesalter.
Diss. Hamburg 1956.
- (3) COLBY, F.H.:
Pyelonephritis. Williams & Wilkins, (Baltimore) 1959.
- (4) DASCHNER, F.:
Mschr. Kinderklinik.
Noch im Druck.
- (5) DIAZ, J.C.:
Lecciones de Patologica medica,
2. Aufl., Bd. VII, Editorial Cientifica, Madrid 1952.
- (6) GIRADET, P., FRUTIGER, P., CALLAGHAN, K.:
Langzeitbeobachtungen bei 100 Kindern mit Harnwegs-
infektion,
Schweiz. med. Wschr. 101, 1731 - 1736 (1971).
- (7) GÖHRING, G., HILGENFELD, E., SEIPELT, H., GROBMANN, P.:
Rezidivhäufigkeit und Nebenwirkungen der Langzeit-
therapie der chronischen Pyelonephritis im Kindes-
alter,
Dtsch. Gesundh.-Wes. 27, 11 - 18 (1972).
- (8) GÖPPERT, F.:
Über die eitrigen Erkrankungen der Harnwege im
Kindesalter,
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 2, 30, (1908).

- (9) GROSSMANN, P.:
Pädiatrische Nephrologie,
VEV Georg Thieme Leipzig 1970.
- (10) GUTZEIT, D., OEHME, J.:
Serum-Komplement (Fraktion C₃) bei chronischer
Pyelonephritis im Kindesalter.
Klin. Wschr. 50, 845 - 846 (1972)
- (11) HASCHEK, H.:
Erfahrungen mit der Langzeitbehandlung der chro-
nischen Pyelonephritis (Spätergebnisse),
Wien. klin. Wschr. 73, 929 - 935 (1961).
- (12) HASCHEK, H.:
Die Langzeittherapie der chronischen Entzündungen
des Urogenitalsystems.
Urologe 2, 20 - 28 (1963).
- (13) HASCHEK, H.:
Antibakterielle Langzeittherapie der chronischen
Pyelonephritis (Erfahrungen über 10 Jahre)
Vortr. 4. Int. Chemotherapie-Kongr., Washington 1965.
- (14) HEIKEL, P. - E., PARKKULAINEN, K.V.:
Vesico-ureteric Reflux in children. A classification
and results of conservative treatment,
Ann. Radiol. 9, 36 - 40 (1966).
- (15) HUTCH, J.A.:
The theory of maturation of the intravesical ureter,
J. Urol. (Baltimore) 86, 534 - 538 (1961).
- (16) HUTCH, J.A. and SMITH, D.R.:
Sterile reflux: report of 24 cases.
Urol. Int. 22, 160 - 163 (1969).
- (17) JARAUSCH, K.H.:
Über die chronische Harnwegsentzündung des
Säuglings.
Urologe 1, 279 - 282 (1962).

- (18) JOHNSTON, J.H.:

Vesico-ureteric reflux, In: Paediatric Urology.
Edited by D.J. Williams, London: Butterworth & Co.
Ltd., p. 175, 1968.

- (19) KASS, E.H.:

Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infections of the urinary tract.
Amer. J. Med. 18, 764 - 780 (1955).

- (20) KIENITZ, M.B., LANDWÜST, von, B.:

Antibakterielle Therapie der Pyelonephritis im Kindesalter. In: Die Pyelonephritis hsg. von H. Losse, M. Kienitz, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966.

- (21) Kleinschmidt, H.:

Zur Bakteriologie des Harns beim Säugling.
Jb. Kinderheilk. 94, 77 (1921).

- (22) KREPLER, P., HAVRANEK, Ch., WILTSCHE, H.:

Die Rückbildungsfähigkeit vesiko-ureteraler Refluxes bei Kindern und ihr Einfluß auf den Verlauf von Harnwegsinfektionen,
Klin. Pädiat. 184, 474 - 485 (1972).

- (23) KUNIN, C.M., DEUTSCHER, A., PAQUIN, J.R.:

Urinary tract infection in school children:
An epidemiologic, clinical and laboratory study,
Medicine (Baltimore) 43, 91 - 130 (1964)

- (24) LINNEWEH, F.:

Zur Klinik der Harnwegsinfektionen, Dtsch. med. Wschr. 82, 369-372, 438-442, 499-503, 765-767 (1957).

- (25) LINNEWEH, F.:

Die Harnwegsentzündung in pädiatrischer Sicht, Praxis 47, 792 - 796 (1958).

- (26) LINNEWEH, F., JARAUSCH, K.H.:
Erkrankungen der Harnwege, Handbuch Kinderheilkunde,
Bd. VII, Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1966.
- (27) LÜDERS, D.:
Bakteriologische Diagnostik, In: Die Pyelonephritis,
hsg. von H. Losse, M. Kienitz,
Georg Thieme Verl. Stuttgart 1966.
- (28) MARGET, W.:
Behandlung der Harnwegsinfektion im Kindesalter.
Med. Klin. 67, 1168 - 1172 (1972).
- (29) MILDENBERGER, H., FENDEL, H., MARGET, W.:
Langzeitkatamnesen nach Harnwegsentzündungen,
In: Die Pyelonephritis hsg. von H. Losse, M. Kienitz,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966.
- (30) MILDENBERGER, H., FLACH, A., FENDEL, H.:
Langzeitkatamnesen bei obstruktiver Harnwegserkrankung im Kindesalter.
Z. Kinderchir. 2, 211 - 215 (1968).
- (31) MOTZFELDT, K.:
Angeborene Mißbildungen der Nieren und Harnwege.
Beitr. path. Anat. 59, 539 (1914).
- (32) NORMAND, J.C.S., SMELLIE, J.M.:
Prolonged maintenance chemotherapy of urinary infection in childhood,
Brit. med. J. 1, 1023 - 1027 (1965).
- (33) NORTH, A.F. Jr.:
Pyelonephritis in children: An Autopsy Study,
J. Urol. Baltimore 95, 622 - 624 (1966).
- (34) OEHME, J.:
Zur Therapie und Prognose der Harnwegsentzündung.
Mit einem Beitrag zum Prednison-Provokationstest.
Med. Welt 18, N.F. 1229 - 1233 (1967)

- (35) OEHME, J.:

Behandlung der Pyelonephritis im Kindesalter,
Dtsch. med. Wschr. 94, 1939 - 1941 (1969).

- (36) OEHME, J.:

Die konservative Behandlung der akuten und chronischen Pyelonephritis bei Kindern und Jugendlichen,
Der Urologe, Ausgabe B, 10, 187 - 189 (1970).

- (37) OEHME, J. und MEYER-BEEK, D.:

Immunglobuline im Serum bei chronischer Pyelonephritis-
Klin. Wschr. 47, 387 - 388 (1969).

- (38) OLBING, H.:

Über den vesikoureteralen Reflux bei Kindern mit Harnwegsinfektion, In: Die Pyelonephritis, hsg. von H. Losse, M. Kienitz, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966.

- (39) OLBING, H.:

Harnwegsinfektion und Harnbefund bei Kindern,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1969.

- (40) OLBING, H., STRÖTGES, M.W., REISCHAUER, H., KÜHN, U.:

Die Untersuchung des vesicoureteralen Refluxes mit 125 Jod.
Mschr. Kinderheilk. 118, 207 - 209 (1970).

- (41) OLBING, H.:

Harnwegsentzündung bei Kindern und Jugendlichen,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971.

- (42) PASTERNAK, A., Hjelt, L.:

Über das Vorkommen gewisser glomerulärer Strukturen in normalen und pyelonephritischen Nieren bei Kindern,
Mschr. Kinderheilk. 109, 245 - 247 (1961).

- (43) PICHLER, H., HITZENBERGER, G., SPITZY, K.-H.:
Auswertung der Pyelonephritis-Studie der PEG vom
April 1971 - Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemo-
therapie - Protokoll der 3. Arbeitstagung in
Oberursel/Taunus am 1. Mai 1971.
- (44) PREUB, H.-J., DECKART, H., BREUNUNG, M., PADELT, H.:
Röntgenologische, nuklearmedizinische und klinische
Ergebnisse von Nachuntersuchungen der Harnwegsinfektionen im Kindesalter,
Röfo. 110 , 4, 462 - 467 (1969).
- (45) REISCHAUER, H.-Chr., OLBING, H., STÖTGES, M.W., KÜHN, U.:
Wie häufig verschwindet ein vesicorenaler Reflux
bei konservativer Behandlung?
Dtsch. med. Wschr. 93, 2161 - 2162 (1958).
- (46) ROHWEDDER, H.-J.:
Prädisponierende Faktoren, In: Die Pyelonephritis,
hsg. von H. Losse, M. Kienitz,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966.
- (47) SANFORD, J.P., FAVOUR, C.B., MAO, F.H., HARRISON, J.H.:
Evaluation of the "Positive" Urine Culture.
Amer. J. Med. 20, 88 - 93 (1956).
- (48) SCOTT, J.E.S.:
Results of Operations for Ureteric Reflux,
Arch. Dis. Childh. 41, 165 - 167 (1966).
- (49) SCOTT, J.E.S., STANSFELD, J.M.:
Treatment of vesicouretric reflux in children,
Arch. Dis. Childh. 43, 323 - 328 (1968).
- (50) SIGEL, A.:
Harntransportstörungen, In: Lehrbuch der Kinder-
urologie, hsg. von Alfred Sigel,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971.
- (51) STAEMMLER, M.:
Die Harnorgane, In: E.Kaufmann, Lehrbuch der spezi-
ellen Pathologischen Anatomie, Bd. II, Teil 1.
Berlin: W. de Gruyter & Co. 1957.

- (52) STANSFELD, J.M.:
Clinical observations relating to incidence and
aetiology of urinary-tract infection in children,
Brit. med. J. 1, 631 - 635 (1966).
- (53) STANSFELD, J.M.:
Relapses of urinary-tract infections in children,
Brit. med. J. 1, 635 - 637 (1966).
- (54) STANSFELD, J.M., WEBB, J.K.G.:
A plea for the longer treatment of chronic pyeloneph-
ritis in children,
Brit. med. J. 1, 616 - 618 (1954).
- (55) TRUCKENBRODT, H.:
Bakterielle Entzündungen der äußeren Genitalien,
der Harnwege und der Nieren, In: Lehrbuch der
Kinderurologie, hsg. von Alfred Sigel,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971.
- (56) WEISS, S., PARKER, F.:
Pyelonephritis: Its relation to vascular lesions
and to arterial hypertension,
Medicine (Baltimore) 18, 222 (1939).
- (57) WERNING, C., SIEGENTHALER, W.:
Therapie der chronischen Pyelonephritis,
Dtsch. med. Wschr. 97, 202 - 203 (1972).
- (58) WILDBOLZ, E.:
Die Pyelonephritis,
Dtsch. med. Wschr. 87, 2509 - 2514 (1962).
- (59) WILLIAMS, D.J., ECKSTEIN, H.B.:
Surgical Treatment of Reflux in Children,
Brit. J. Urol. 37, 13 - 16 (1965).

- (60) WULFF, H.D., JONAS, U., HOHENFELLNER, R., (Urologie),
STRAUB, E. und GREINACHER, I. (Kinderklinik):
Die Behandlung des einfachen vesico-ureteralen
Refluxes im Kindesalter mit der Operation nach
Gregoir.
Z. Kinderchir. 10, 239 - 248 (1971).
- (61) ZAPP, E.:
Urologie des Kindesalters.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1967.
- (62) ZOLLINGER, H.U.:
Schweiz. med. Wschr. 87, 990 - 993 (1957).

G A N H A N G (Abkürzungen)

AF	- Angeborene Fehlbildung
CPN	- Chronische Pyelonephritis
HWI	- Harnwegsinfektion
PN	- Pyelonephritis
R	- Rezidive
VUR	- Vesico-ureteraler Reflux

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Langzeittherapie bei chronischer Pyelonephritis. Eine prospektive Studie über mehr als zwei Jahre an 101 Kindern" an der Kinderklinik der Stadt Braunschweig unter Leitung von Prof. Dr. med. Johannes Oehme mit Unterstützung durch Dr. med. Bader, Dr. med. Pfirmann und Oberarzt Dr. med. Göbel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Fachbereich für Humanmedizin ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde noch nicht veröffentlicht.

Marburg, den 15.12.1974

Jürgen Franckenstein

Lebenslauf

Am 21.2.1947 wurde ich als Sohn des Kinderarztes Dr. med. Reinhold Franckenstein und seiner Ehefrau Marie, geb. Hengervoß, in Uelzen geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich den humanistischen Zweig des Ratsgymnasiums in Goslar, an dem ich im Februar des Jahres 1966 das Zeugnis der Reife erhielt.

Es folgten zwei Jahre bei der Bundeswehr.

Im Sommersemester 1968 begann ich das Medizinstudium in Berlin, bestand dort die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung, wechselte im 9. Semester nach Freiburg und setzte danach das Studium in Göttingen fort. Hier bestand ich am 13.6.1974 das medizinische Staatsexamen.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Prof. Dr. med. Oehme während einer Famulatur an der Braunschweiger Kinderklinik im August 1972.

Seit dem 1.9.74 arbeite ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik in Göttingen.

Zur Zeit wohne ich in 34 Göttingen, Königsallee 221.

Meine Heimatanschrift lautet: Jürgen Franckenstein

338 Goslar, Reußstraße 1 a.

Am Schluß der Arbeit gilt mein besonderer Dank meinem akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Oehme, der mir zu jeder Zeit bei den Problemen dieser Arbeit zur Seite stand.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern an der Braunschweiger Kinderklinik für ihre Unterstützung, insbesondere geht mein Dank an Herrn Dr. med. Bader, der freundlicherweise die Korrekturen der Arbeit las, an Herrn Dr. med. Pfir-
mann und an Herrn Oberarzt Dr. med. Göbel, der seine Zeit für die Befundung der Röntgenbilder zur Verfügung stellte.

